

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 49/38

C 07 d, 91/32

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 p, 9

12 p, 4/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2300 521

Aktenzeichen: P 23 00 521.2

Anmeldetag: 5. Januar 1973

Offenlegungstag: 19. Juli 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 7. Januar 1972

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 216259

54

Bezeichnung: Aminobenzimidazole

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Merck & Co., Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.;
Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Patentanwälte,
8000 München

72

Als Erfinder benannt: Fisher, Michael Herbert; Linn, Bruce Oscar; Somerville;
Bochis, Richard John, East Brunswick; N. J. (V. St. A.);
Rooney, Clarence Stanley, Beaconsfield, Quebec (Kanada)

DT 2300521

DR.-ING. WALTER ABITZ
DR. DIETER F. MORF
DR. HANS-A. BRAUNS

Patentanwälte

München, 5. JAN. 1973

Postanschrift / Postal Address
8 München 86, Postfach 860109

Pfenzeneuerstraße 28

Telefon 48 32 25 und 48 64 15

Telegramme: Chemindus München

Telex: (0) 523992

13 981

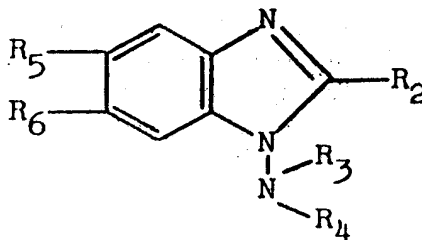
2300521

MERCK & CO., INC., Rahway, New Jersey, V.St.A.

Aminobenzimidazole

Die Erfindung betrifft eine neue Klasse organischer Verbindungen, die als substituierte Benzimidazole bezeichnet werden können, und insbesondere solche substituierten Benzimidazole, die in der 1-Stellung eine Amino- oder substituierte Amino-gruppe tragen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen. Die neuen Verbindungen sind als Anthelmintika und als Fungizide verwendbar.

Gegenstand der Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formel

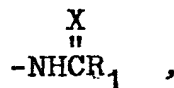


I

- 1 -

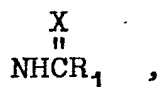
309829/1184

in der R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, eine heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatome oder die Gruppe



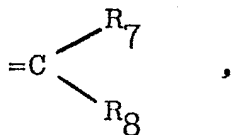
in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr.-alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder eine heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoff- und/oder Sauerstoff und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr.-Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino oder die Gruppe



in der R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, ist, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens R_5 oder R_6 Wasserstoff ist,

und R_3 und R_4 Wasserstoff, niedr. Alkyl, niedr. Alkanoyl, Carboxy-niedr. alkanoyl oder Benzyl sind, mit der Maßgabe, daß nur eine der Gruppen R_3 und R_4 niedr. Alkanoyl oder Carboxy-niedr. alkanoyl ist, und R_3 und R_4 zusammen die Gruppe



in der R_7 und R_8 Wasserstoff, niedr. Alkyl, Phenyl, Carboxy, Carboxy-niedr. alkyl oder niedr. Alkanoyl sind, mit der Maßgabe, daß nur R_7 oder R_8 Wasserstoff oder niedr. Alkanoyl ist,

und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze und die pharmazeutisch annehmbaren Alkali-, Erdalkali- und Aminsalze dieser Verbindungen, wenn eine der Gruppen R_7 und R_8 oder beide Gruppen Carboxygruppen sind.

Bei der Definition der Symbole R_1 bis R_8 sollen die Bezeichnungen Aryl und Aryloxy, Aryl- und Aryloxygruppen, wie Phenyl, Naphthyl, Phenoxy und Naphthyloxy, umfassen. Die Ausdrücke niedr. Alkyl, niedr. Alkylthio und niedr. Alkoxy sollen geradkettige und verzweigt-kettige Alkyl-, Alkylthio- und Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in dem Alkyl-, Alkylthio- oder Alkoxyanteil, beispielsweise Methyl, Äthyl, Isopropyl, Hexyl, Propylthio, Butylthio, Pentylthio, Methoxy, Äthoxy, Isopropoxy, Hexyloxy und dgl., umfassen. Die Ausdrücke Cyclo-niedr. alkyl und Cyclo-niedr. alkoxy sollen Cycloalkyl- und Cycloalkoxygruppen mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentoxy, Cycloheptyloxy, Cyclooctyloxy und dgl., umfassen. Die Bezeichnungen niedr. Alkanoyl und Carboxy-niedr.-alkanoyl sollen geradkettige und verzweigt-kettige Alkanoyl- und Carboxyalkanoylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Acetyl, Malonoyl, Trifluoracetyl, Propionyl, Butyryl, Succinoyl und dgl., umfassen. Die Bezeichnung Halogen umfaßt Fluor, Chlor, Brom und Jod. Die Bezeichnungen Alkali- und Erdalkalisalz sollen beispielsweise die Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Magnesium-, Carium- und Strontiumsalze umfassen. Pharmazeutisch annehmbare Aminsalze umfassen diejenigen von Aminen, wie Ammoniak, Äthanolamin, Diäthanolamin, Guanidin, Arginin, Lysin, Äthylendiamin, Piperazin und Morpholin. Pharmazeutisch annehmbare Säuresalze umfassen diejenigen anorganischer und organischer Säuren, wie Salzsäure,

Milchsäure, Capronsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Zitronensäure und Weinsäure. Schließlich soll die Bezeichnung heteroaromatische Gruppe heteroaromatische Gruppen mit einem Heteroatom in der Ringstruktur, wie Thienyl, Furyl, Pyrrol; Pyridyl, Cumarinyl und Thiocumarinyl; heteroaromatische Gruppen mit zwei Heteroatomen in der Ringstruktur, wie Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl und Imidazolyl; und heteroaromatische Gruppen mit drei Heteroatomen in der Ringstruktur, wie Thiadiazolyl, umfassen.

Die Erfindung fußt auf der Entdeckung, daß die oben beschriebenen 1-Aminobenzimidazole als Anthelmintika und Fungizide verwendbar sind. Die physiologische Wirkung der Benzimidazole gemäß der Erfindung ist durch Laboratoriumsversuche sichergestellt. Außerdem wurde gefunden, daß die Benzimidazole gemäß der Erfindung eine merklich bessere Wasser- und/oder Lipidlöslichkeit als die 1-Desaminobenzimidazole, von denen sie sich ableiten, haben und daher von besonderem Wert sind, wenn die Verwendung flüssiger Präparate erwünscht ist oder wenn für die Abgabe des Wirkstoffs eine Wasser- und/oder Lipidlöslichkeit wesentlich ist. Präparate, die die Benzimidazole gemäß der Erfindung als wesentlichen Wirkstoff enthalten, können somit für die Behandlung und Bekämpfung von Helminthiasis und als Fungizide verwendet werden.

Die 1-Aminobenzimidazole gemäß der Erfindung, d.h. diejenigen der oben beschriebenen Benzimidazole, in denen R_3 und R_4 Wasserstoff sind, können leicht durch direkte Aminierung des entsprechenden 1-Desaminobenzimidazols hergestellt werden. Zweckmäßig wird die Aminierung in der Weise durchgeführt, daß man eine Lösung oder Suspension eines Ausgangs-1-desaminobenzimidazols, das unsubstituiert sein oder einen der oben definierten Substituenten R_2 , R_5 und R_6 tragen kann, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Hexan, Aceton, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid und dgl., mit einem Aminierungsmittel, wie Hydroxylamin-O-sulfonsäure

oder Chloramin, in Gegenwart einer Base, wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyden, -alkoxyden oder -carbonaten umgesetzt. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden oder das Reaktionsgemisch kann gewünschtenfalls schwach, beispielsweise bis zu einer Temperatur von etwa 50°C, erwärmen gelassen werden. Die Umsetzung ist gewöhnlich in 24 bis 72 Stunden beendet, und das gebildete 1-Aminobenzimidazol kann nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Eiswasser abfiltriert werden. Das Produkt kann durch Umkristallisieren nach üblichen Methoden gereinigt werden. Die für diese Aminierung als Ausgangsmaterialien verwendeten Benzimidazole sind bekannte Verbindungen und entweder im Handel erhältlich oder leicht nach in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellbar.

Wenn das in der oben beschriebenen Umsetzung als Ausgangsmaterial verwendete Benzimidazol unsubstituiert ist oder in der 5- und der 6-Stellung gleiche Substituenten trägt, wird durch die Einführung der Aminogruppe in der 1-Stellung die Symmetrie des Moleküls nicht zerstört, und es wird nur ein entsprechendes 1-Aminobenzimidazol erhalten. Wenn dagegen das Ausgangsbenzimidazol in der 5- oder der 6-Stellung substituiert ist, oder wenn es in der 5- und 6-Stellung nicht die gleichen Substituenten trägt, führt, wie für den Fachmann verständlich, die Einführung der Aminogruppe in der 1-Stellung zu einer Zerstörung der Symmetrie des Benzimidazolkerns, so daß das Umsetzungsprodukt in der Form eines Isomerengemisches erhalten wird. Wenn beispielsweise ein Benzimidazol wie 5-Isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol einer Aminierung, wie oben beschrieben, unterworfen wird, so wird als Produkt ein Gemisch von 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 1-Amino-6-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol erhalten. Die einzelnen Isomeren können in üblicher Weise chromatographisch oder durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt werden.

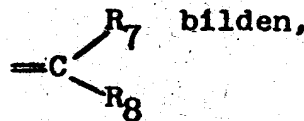
Die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen

1-Aminobenzimidazole sind nicht nur selbst als Anthelmintika und Fungizide verwendbar, sondern können auch als Zwischenverbindung für die Herstellung aller übrigen 1-substituierten Aminobenzimidazole gemäß der Erfindung verwendet werden. Die in dem im folgenden beschriebenen Verfahren verwendeten Ausgangs-1-aminobenzimidazole können im übrigen unsubstituiert sein oder irgend welche der oben beschriebenen Substituenten R_2 , R_5 und R_6 tragen.

Um die 1-substituierten Aminobenzimidazole gemäß der Erfindung, in denen die Substituenten R_3 und/oder R_4 niedr.Alkyl oder Benzyl sind, herzustellen, kann eine Lösung oder Suspension irgendeines gewünschten Ausgangs-1-aminobenzimidazols in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Aceton, Hexan, Benzol und dgl., mit einem niedr.Alkyl- oder -Benzylhalogenid (d.h. einem Chlorid, Jodid oder Bromid) in Gegenwart einer Base, wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyden, -alkoxyden oder -carbonaten, umgesetzt werden. Das Reaktionsgemisch wird gewöhnlich 24 bis 96 Stunden gerührt, und das Produkt wird durch Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Das als Rückstand erhaltene rohe Produkt kann in üblicher Weise durch Umkristallisieren gereinigt werden. Wenn je Mol 1-Aminobenzimidazol 1 Mol niedr.Alkyl- oder -Benzylhalogenid verwendet wird, so wird als Produkt das entsprechende 1-Mono-niedr.alkylamino-(oder 1-Monobenzylamino)-benzimidazol erhalten. Bei Verwendung von 2 Mol niedr.Alkyl- oder -benzylhalogenid je Mol 1-Aminobenzimidazol wird das entsprechende 1-Di-niedr.alkylamino-(oder 1-Dibenzylamino)-benzimidazol erhalten. Alternativ können die 1-Di-niedr.-alkylamino-(oder 1-Dibenzylamino)-benzimidazole hergestellt werden, indem man ein 1-Mono-niedr.alkylamino-(oder 1-Monobenzyl)-benzimidazol in der oben beschriebenen Weise mit einem weiteren Mol niedr.Alkyl- oder Benzylhalogenid umsetzt. Diese Methode muß natürlich angewandt werden, wenn Verbindungen, in denen die Substituenten R_3 und R_4 verschieden sind, hergestellt werden sollen.

Die 1-substituierten Aminobenzimidazole gemäß der Erfindung, in denen der Substituent R_3 oder R_4 niedr.Alkanoyl oder Carboxy-niedr.alkanoyl ist, können hergestellt werden, indem man eine Suspension oder Lösung irgendeines gewünschten Ausgangs-1-aminobenzimidazols in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Benzol, Pyridin, Methylenchlorid und dgl., mit einem niedr.Alkanoylhalogenid (d.h. einem Jodid, Bromid oder Chlorid) oder einem Säureanhydrid, wie einem Anhydrid der Mesoxyl-, Glutar-, Bernstein- oder Suberinsäure und dgl., umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird gewöhnlich 2 bis 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und das Produkt wird dann durch Zugabe von Eiswasser aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt. Nach Abfiltrieren des rohen Produktes kann die Reinigung durch Umkristallisieren in üblicher Weise erfolgen. Wenn als Reaktionspartner niedr.Alkandicarbonsäureanhydride verwendet werden, ist der Substituent R_3 oder R_4 Carboxy-niedr.alkanoyl.

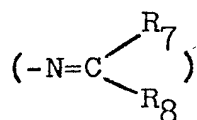
Diejenigen Verbindungen gemäß der Erfindung, in denen die Substituenten R_3 und R_4 zusammen die Gruppe



bilden, können allgemein hergestellt werden, indem man ein gewünschtes Ausgangs-1-aminobenzimidazol in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, einschließlich beispielsweise Alkanolen, wie Methanol, Äthanol und Isopropanol und Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Hexan und dgl., mit einem Aldehyd oder Keton umsetzt. Welcher Art die Substituenten R_7 und/oder R_8 sind, hängt natürlich von dem verwendeten Aldehyd oder Keton ab.

Beispielsweise können diejenigen Verbindungen gemäß der Erfindung, in denen R_7 oder R_8 (jedoch nicht beide) niedr.Alkyl oder Phenyl sind, hergestellt werden, indem man das Ausgangs-1-aminobenzimidazol mit niedr.Alkylaldehyd, wie Acetaldehyd, Propionaldehyd, n-Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, n-Valeraldehyd, n-Caproaldehyd und dgl., oder mit Benzylaldehyd umsetzt. Beispiele für mit

solchen Aldehyden erhaltenen Benzimidazole sind alle diejenigen der obigen allgemeinen Formel I, bei denen der Substituent in der 1-Stellung



einer der in Tabelle I angegebenen

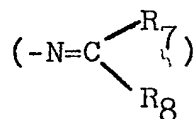
Substituenten ist:

T a b e l l e I

Reagenz	1-Substituent $\left(\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ \diagup \\ \text{N}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_8 \end{array} \right)$
Acetaldehyd	1-Äthylidenamino-
Propionaldehyd	1-Propylidenamino-
n-Butyraldehyd	1-Butyrylidinamino-
Iso-butyraldehyd	1-Isobutyrylidenamino-
n-Valeraldehyd	1-Valerylidenamino-
n-Caproaldehyd	1-Caproylidenamino-
Benzaldehyd	1-Benzylidenamino-

Wenn Verbindungen hergestellt werden sollen, in denen beide Substituenten R_7 und R_8 niedr. Alkyl oder Phenyl sind, muß lediglich der in dem obigen Verfahren verwendete Aldehyd durch ein entsprechendes niedr. Alkanon, wie Aceton, Diäthylketon, Äthylmethylketon, Methyl-n-propylketon, 2-Hexanon, 3-Hexanon, Acetophenon, Propiophenon und dgl., oder Benzophenon, ersetzt werden.

Beispiele für mit solchen Ketonen erhaltene Benzimidazole sind diejenigen der obigen allgemeinen Formel I mit einem der in der folgenden Tabelle angegebenen Substituenten

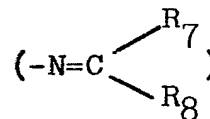


in der 1-Stellung:

Reagenz	1-Substituent $(-N=C \begin{array}{l} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{array})$
Aceton	1-Dimethylmethylenamino-
Diäthylketon	1-Isopropylidenamino-
Äthylmethyleketon	1-Diäthylmethylenamino-
Methyl-n-propylketon	1-Äthylmethylemethylenamino-
2-Hexanon	1-Methylpropylmethylenamino-
Acetophenon	1-Methylbutylmethylenamino-
Propiophenon	1-Methylphenylmethylenamino-
Benzophenon	1-Äthylphenylmethylenamino-
3-Hexanon	1-[Bis-(phenyl)-methylenamino]-
	1-Äthylpropylmethylenamino-

Diejenigen Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen einer der Substituenten R_7 oder R_8 oder beide Carboxy oder Carboxy-niedr.-alkyl ist, können hergestellt werden, indem man das Ausgangs-1-aminobenzimidazol mit einer Keto-niedr.alkan-mono- oder -dicarbonsäure umsetzt. So können beispielsweise Verbindungen, in denen entweder R_7 oder R_8 Carboxy ist, während der andere dieser beiden Substituenten Wasserstoff ist, hergestellt werden, indem man das Ausgangs-1-aminobenzimidazol mit Glyoxylsäure umsetzt. Ebenso können Verbindungen, in denen einer der Reste R_7 oder R_8 Carboxy oder Carboxy-niedr.alkyl und der andere Wasserstoff oder niedr. Alkyl ist, hergestellt werden, indem man anstelle der Glyoxylsäure eine andere geeignete Keto-niedr.alkan-monocarbonsäure verwendet. Wenn die Carbonylgruppe der Ketosäure in der α -Stellung steht, ist entweder R_7 oder R_8 Carboxy und der andere dieser Substituenten niedr. Alkyl. Wenn die Carbonylgruppe in einer anderen als der α -Stellung und nicht am endständigen Kohlenstoffatom steht, so ist entweder R_7 oder R_8 Carboxy-niedr.alkyl und der andere dieser Substituenten niedr. Alkyl. Wenn die Carbonylgruppe am endständigen Kohlenstoffatom steht, ist entweder R_7 oder R_8 Carboxy-niedr.alkyl und der andere dieser Reste Wasser-

stoff. Beispiele für Ketosäuren, die für die Herstellung der oben beschriebenen Verbindungen verwendet werden können, sind α -Keto- ~~α -Ketocaprylsäure,~~ propionsäure, α -Ketobuttersäure, α -Ketovaleriansäure, 3-Ketobuttersäure, 3-Ketovaleriansäure, 4-Ketovaleriansäure, Formylessigsäure, 3-Formylpropionsäure und dgl. Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen beide Substituenten R_7 und R_8 Carboxy oder Carboxy-niedr.-alkyl sind, können hergestellt werden, indem man statt der oben angegebenen Keto-monocarbonsäuren eine Keto-niedr.alkan-dicarbonsäure, wie beispielsweise Mesoxalsäure (Ketomalonsäure), Ketobornsteinsäure, 2-Ketoglutarsäure, 3-Ketoglutarsäure, 3-Keto-adipinsäure, 4-Ketopimelinsäure, 4-Ketosuberinsäure und dgl., verwendet. Beispiele für Benzimidazole, die unter Verwendung solcher Ketosäuren hergestellt werden, sind diejenigen Benzimidazole der obigen allgemeinen Formel I mit einer Gruppe



in der 1-Stellung gemäß der folgenden Tabelle III.

T a b e l l e III

Reagenz	1-Substituent $(-N=C \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix})$
Glyoxylsäure	1-Carboxymethylenamino-
α -Ketopropionsäure	1-(α -Carboxy)-äthylidenamino-
α -Ketobuttersäure	1-(α -Carboxy)-propylidenamino-
α -Ketovaleriansäure	1-(α -Carboxy)-butyrylidenamino
α -Ketocaprylsäure	1-(α -Carboxy)-heptylidenamino-
3-Ketobuttersäure	1-(α -Carboxymethyl)-äthylidenamino-
3-Ketovaleriansäure	(1-(α -Carboxymethyl)-propylidenamino-
4-Ketovaleriansäure	1-[α -(2-Carboxyäthyl)]-äthylidenamino-
Formylessigsäure	1-Carboxymethylmethylenamino-
3-Formylpropionsäure	1-(2-Carboxyäthyl)-methylenamino-
Mesoxylsäure	1-Dicarboxymethylenamino-
Ketobernsteinsäure	1-(α - β -Dicarboxy)-äthylidenamino-
2-Ketoglutarsäure	1-(α , γ -Dicarboxy)-propylidenamino-
3-Ketoglutarsäure	1-(Dicarboxymethyl)-methylenamino-
3-Ketoadipinsäure	1-(α -Carboxymethyl- α -carboxy)-propylidenamino-
4-Ketopimelinsäure	1-Bis-(β -carboxyäthyl)-methylenamino-
4-Ketosuberinsäure	1-[α -(2-Carboxyäthyl)- α -carboxy]-propylidenamino-

Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen entweder R_7 oder R_8 niedr. Alkanoyl und das andere Wasserstoff ist, können hergestellt werden, indem man das Ausgangs-1-aminobenzimidazol mit einem α -Keto-niedr. alkyl-aldehyd, wie beispielsweise α -Ketopropionaldehyd, α -Keto-n-butyraldehyd, α -Keto-n-valeraldehyd und dgl., umsetzt. Beispiele für Benzimidazole, die unter Verwendung eines solchen α -Ketoaldehyds hergestellt sind, sind diejenigen

Benzimidazole der allgemeinen Formel I mit einer Gruppe $(-N=C \begin{smallmatrix} R_7 \\ R_8 \end{smallmatrix})$ in der 1-Stellung, wie in der folgenden Tabelle IV angegeben.

T a b e l l e IV

Reagenz	1-Substituent $(-N=C \begin{smallmatrix} R_7 \\ R_8 \end{smallmatrix})$
α -Ketopropionaldehyd	1-Acetylmethylenamino
α -Keto-n-butyraldehyd	1-Propionylmethylenamino
α -Keto-n-valeraldehyd	1-(n-Butyryl)-methylenamino

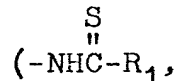
Zweckmäßig werden die Umsetzungen des Ausgangs-1-aminobenzimidazols mit einem Aldehyd oder Keton durchgeführt, indem man eine Lösung oder Suspension des 1-Aminobenzimidazols in einem Lösungsmittel, wie einem der oben angegebenen, mit dem gewünschten Aldehyd oder Keton am Rückfluß umsetzt. Die bis zur Beendigung der Umsetzung erforderliche Zeit hängt von der Art des Ausgangs-1-aminobenzimidazols und des gewählten Aldehyds oder Ketons ab und kann in dem Bereich von 1 bis 72 Stunden liegen. Das rohe Produkt kann gewonnen werden, indem man das Reaktionsgemisch verdünnt und den Niederschlag abfiltriert. Durch Reinigen durch Umkristallisieren wird das gewünschte Produkt erhalten.

Obwohl jedes der Benzimidazole der obigen allgemeinen Formel I nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden kann, kann es sich als zweckmäßig erweisen, für die Herstellung derjenigen Verbindungen gemäß der Erfindung, bei denen der Substituent R_5 oder R_6 eine R_1 -Thiocarbonylaminogruppe $\begin{smallmatrix} S \\ || \\ -NHC-R_1 \end{smallmatrix}$, worin R_1

die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, ist, als Ausgangsmaterial ein 1,5- (oder 1,6)-Diamino- R_2 -benzimidazol (wobei R_2 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat) zu verwenden. Es wurde gefunden, daß die 1-Amino-5- (oder 6)-carbonylamino- R_2 -benzimidazole der allgemeinen Formel I (d.h. derjenigen Verbindungen, in denen der Substituent R_5 oder R_6 eine Gruppe $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -NHC- R_1 , in der R_1 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, die nach einem der oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden können, leicht in die entsprechende 1,5-(oder 1,6)-Diaminoverbindung umgewandelt werden, wenn sie einer Hydrolyse durch Säure unterworfen werden. Die Hydrolyse kann zweckmäßig in der Weise durchgeführt werden, daß man das als Ausgangsverbindung verwendete 1-Amino-5-(oder 6)-carbonylamino- R_2 -benzimidazol bei Rückflußtemperatur mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Umsetzung ist gewöhnlich in einer Zeit von 4 bis 24 Stunden beendet, und das in der Form des Hydrochlorids erhaltene 1,5-(oder 1,6)-Diamino- R_2 -benzimidazol wird von dem Reaktionsgemisch abgetrennt und mit einer Base versetzt, um das gewünschte freie Diaminobenzimidazol zu erhalten.

Wenn in dem als Ausgangsmaterial verwendeten 1-Amino-5-(oder 6)-carbonylamino- R_2 -benzimidazol der Substituent R_1 niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr.alkoxy oder Aryloxy ist, so kann die Hydrolyse zu dem entsprechenden 1,5- oder 1,6-Diaminobenzimidazol alternativ in der Weise erfolgen, daß man das Ausgangsmaterial bei Raumtemperatur mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Hydrolyse ist in 1 bis 4 Stunden beendet, und das gebildete Diaminobenzimidazol kann durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Eiswasser und anschließenden Zusatz von Base erhalten werden.

Wie erwähnt, sind die wie oben beschrieben durch Hydrolyse erhaltenen 1,5- (oder 1,6-)-Diamino- R_2 -benzimidazole nicht nur physiologisch aktiv, sondern können auch zweckmäßig als Zwischenverbindungen für die Herstellung derjenigen Benzimidazole der allgemeinen Formel I, in denen der Substituent in der 5- oder 6-Stellung eine R_1 -Thiocarbonylaminogruppe



in der R_1 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat) ist, verwendet werden. Es wurde gefunden, daß die Thiocarbonylaminogruppe in der 5- oder 6-Stellung leicht gebildet werden kann, indem man das Ausgangs-1,5-(oder 1,6-)-Diamino- R_2 -benzimidazol mit einem Thiocarbonylhalogenid der Formel



in der R_1 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und X ein Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom ist, umgesetzt. Diese Umsetzung kann durchgeführt werden, indem man das Ausgangs-1,5-(oder 1,6-)-Diaminobenzimidazol mit dem entsprechenden R_1 -Thiocarbonylhalogenid bei Zimmertemperatur in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Hexan, Benzol, Aceton, Dichlormethan oder dgl., umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1 bis etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und das unlösliche Hydrohalogenid des Ausgangs-1,5-(oder 1,6-)-Diaminobenzimidazols, das sich bei der Umsetzung bildet, wird von dem Reaktionsgemisch abfiltriert. Durch Eindampfen des Filtrats und anschließendes Umkristallisieren des Rückstandes wird das gewünschte 1-Amino-5-(oder 6-)- R_1 -thiocarbonylamino- R_2 -benzimidazol erhalten. Alternativ und mit Vorteil kann die obige Umsetzung in einem organischen Amin als Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin, durchgeführt werden, wobei die Bildung des Hydrohalogenids des Ausgangsdiaminobenzimidazols entfällt.

Als weitere zweckmäßige Alternative für die Synthese von Benzimidazolen der allgemeinen Formel I mit einer R_1 -Thiocarboxylamino-

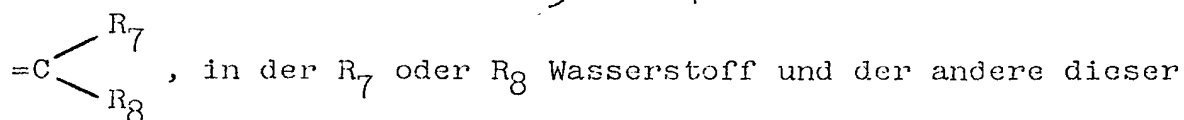
gruppe in der 5- oder 6-Stellung wurde gefunden, daß 1-Amino-5-(oder 6-)-aryloxy-(vorzugsweise phenoxy)-thiocarbonylamino- R_2 -benzimidazole, hergestellt wie oben beschrieben, einer Umesterung unterliegen, wenn sie mit einem niedr. Alkanol oder Cyclo-niedr. alkanol umgesetzt werden, so daß das entsprechende 1-Amino-5-(oder 6-)-niedr. alkoxy-(oder cyclo-niedr. alkoxy)-thiocarbonylamino- R_2 -benzimidazol gebildet wird. Diese Umsetzung kann in der Weise durchgeführt werden, daß man das als Ausgangsmaterial verwendet 1-Amino-5-aryloxythiocarbonylamino- R_2 -benzimidazol in Gegenwart einer Base, wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyd, -carbonat oder, vorzugsweise -alkoxyd, mit dem niedr. Alkanol oder Cycloalkanol erwärmt. Das Kochen am Rückfluß erfolgt vorzugsweise für 12 bis 24 Stunden, und das Produkt kann dann durch Eindampfen des Reaktionsgemisches und übliches Umkristallisieren gewonnen werden.

Entsprechend können durch Umsetzen der 1-Amino-5-(oder 6-)-aryloxythiocarbonylamino- R_2 -benzimidazole mit Ammoniak, einem Mono- oder Di-niedr. alkylamin oder mit Anilin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder Piperazin die entsprechenden 1-Amino-5-(oder 6-)- R_2 -benzimidazole, in denen der Thiocarbonylamino-substituent in der 5- oder 6-Stellung Aminothiocarbonylamino, niedr. Alkylamionothiocarbonylamino, Di-niedr. alkylamionothiocarbonylamino, Anilinothiocarbonylamino, Pyrrolidin, Thiocarbonylamino, Piperidinthiocarbonylamino, Morpholinothiocarbonylamino oder Piperazinthiocarbonylamino ist, hergestellt werden. Diese Umsetzung kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden, indem man das Ausgangs-1-amino-5-(oder 6-)-aryloxythiocarbonylamino- R_2 -benzimidazol mit Ammoniak oder dem gewünschten Amin in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Aceton, Benzol, Dioxan, Acetonitril oder dgl., umsetzt. Gewöhnlich ist die Umsetzung in einer Zeit von 12 bis 36 Stunden beendet, und das Produkt wird durch Abdampfen des Lösungsmittels und anschließendes Umkristallisieren des Rückstandes erhalten.

Wie erwähnt, kann natürlich jedes der oben beschriebenen 1-Amino-5-(oder 6-)-R₁-thiocarbonylamino-R₂-benzimidazole für sich als Anthelmintikum oder Fungizid verwendet werden, oder es kann gewünschtenfalls einer weiteren chemischen Umsetzung unterworfen werden, um die 1-Aminogruppe in irgendeine der durch die allgemeine Formel I umfaßten substituierten Aminogruppen zu überführen. Die für solche Umwandlungen anzuwendenden Verfahren sind oben ausführlich beschrieben.

Wie erwähnt, bilden die Benzimidazole gemäß der Erfindung Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren. Auch bilden diejenigen Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen einer der Substituenten R₇ oder R₈ eine Carboxygruppe ist oder beide Carboxygruppen sind, Salze mit Alkalimetallen, Erdalkalimetallen und pharmazeutisch annehmbaren Aminen. Viele dieser Salze besitzen eine größere Wasserlöslichkeit als die Stammimidazole und sind daher von besonderem Wert, wenn wasserlösliche Präparate erwünscht sind. Diese Salze können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise indem man das Stammbenzimidazol mit der gewünschten Säure oder Base in Kontakt bringt und anschließend das Reaktionsgemisch eindampft und das Salz in üblicher Weise gewinnt und reinigt.

Wenn auch alle Benzimidazole gemäß der Erfindung anthelmintische und fungizide Wirkung besitzen, ist der Wirkungsgrad doch natürlich verschieden und hängt u.a. von der in Betracht kommenden Art der Anwendung ab, wobei die Art der Anwendung wiederum von der Stärke des Befalls mit den zu bekämpfenden Organismen abhängt. Im allgemeinen sind die bevorzugten Benzimidazole gemäß der Erfindung diejenigen, in denen R₃ und R₄ Wasserstoff sind, sowie diejenigen, in denen R₃ und R₄ zusammen die Gruppe



Reste Carboxy ist, bilden sowie deren Alkali-, Erdalkali- und

Aminsälsze, insbesondere die Diäthanolaminsälsze. R_2 ist vorzugsweise Thiazolyl und die bevorzugten Substituenten in der 5- und/oder 6-Stellung sind Wasserstoff und die Gruppe $\begin{matrix} X \\ | \\ -NHC-R_1 \end{matrix}$.

Wenn X Sauerstoff ist, ist R_1 vorzugsweise niedr. Alkoxy, insbesondere Methoxy, Äthoxy oder Isopropoxy, Phenyl oder p-Fluorphenyl. Wenn X Schwefel ist, ist R_1 vorzugsweise niedr. Alkoxy, insbesondere Methoxy, Phenyl oder Pyrrolidino.

Wenn die Benzimidazole gemäß der Erfindung für die Behandlung und Bekämpfung von Helminthiasis verwendet werden, so ist es nicht von wesentlicher Bedeutung, in welcher Form sie dem Tier verabreicht werden, und es kann zur Behandlung von infizierten Tieren oder Tieren, für die eine Infektionsgefahr besteht, jede bisher für diesen Zweck angewandte Behandlungsmethode angewandt werden. Wenn das Benzimidazol in einer trockenen festen Einheitsdosierung verabreicht werden soll, so wird es gewöhnlich in der Form von Kapseln, Bolusen oder Tabletten, die die gewünschte Menge an Benzimidazol enthalten, verabreicht. Solche Dosierungsformen werden hergestellt, indem man den Wirkstoff innig und gleichmäßig mit geeigneten feindispersen Verdünnungsmitteln, Füllstoffen, den Zerfall begünstigenden Mitteln und/oder Bindemitteln, wie Stärke, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat, Pflanzengummis und dgl., vermischt. Solche Einheitsdosierungen können hinsichtlich ihres Gesamtgewichtes sowie ihres Gehaltes an Anthelmintischem Wirkstoff je nach Art des zu behandelnden Wirtstieres, der Schwere und Art der Infektion und dem Gewicht des Wirts in weiten Grenzen variieren. Für große Tiere, wie Schafe, Schweine und Rinder, können Einheitsdosierungen bis zu 15 g, die 3 bis 12 g Benzimidazol enthalten, verwendet werden. Gewöhnlich werden jedoch Einheitsdosierungen mit einem Gewicht von 5 bis 10 g, die 2 bis 8 g Benzimidazol enthalten, bevorzugt. Boluse ebenso wie kleinere Tabletten enthalten verschiedene Bindemittel und Gleitmittel, und ihre Herstellung erfolgt in an sich bekannter Weise. Kapseln können leicht hergestellt werden,

indem man den Wirkstoff mit einem Verdünnungsmittel, wie Stärke oder Lactose, vermischt, und das Gemisch in die Kapsel einfüllt.

Wenn infizierte Tiere mit einer flüssigen Arznei behandelt werden sollen, werden die 1-Äther- und 1-Ester-benzimidazole gemäß der Erfindung mit einem Suspensionsmittel, wie Bentonit, vermischt, und das feste Gemisch wird unmittelbar vor der Verabreichung in Wasser eingebracht. Alternativ können gebrauchsfertige solche Arzneimitteln, wie die in der US-PS 2 918 403 beschriebenen, verwendet werden. Bevorzugte flüssige Arzneimittel enthalten etwa 5 bis 50 Gew.-% an dem Benzimidazol.

Die hier beschriebenen Benzimidazole können auch dem Futter der Tiere zugesetzt oder in dem Trinkwasser gelöst oder suspendiert werden. Hierfür verwendbare Präparate enthalten das Benzimidazol innig in einem inerten Träger oder Verdünnungsmittel dispergiert. Unter einem inerten Träger ist ein Träger zu verstehen, der nicht mit dem Benzimidazol reagiert und keine schädliche Wirkung auf Tiere hat. Vorzugsweise wird ein Träger verwendet, der ein Bestandteil des Futters ist oder sein kann.

Geeignete Präparate sind Futterzusätze, in denen der Wirkstoff in verhältnismäßig großen Mengen anwesend ist, und die dem Futter entweder direkt oder nach zwischengeschalteter Verdünnung oder Vermischung zugesetzt werden können. Beispiele für geeignete Träger oder Verdünnungsmittel für solche Präparate sind Schlempe (distillers' dried grains), Maismehl, Citrusmehl, Fermentationsrückstände, vermahlene Austernschalen, Weizenkleie, lösliche Melassebestandteile (molasses solubles), Maiskolbenmehl, Bohnenmehlfutter (edible bean mill feed), Sojaschrot, zerstoßener Kalk und dgl. Die aktiven Benzimidazole werden gründlich in dem Träger dispergiert, beispielsweise durch Vermahlen, Verrühren, Vermischen oder Umwälzen. Präparate, die etwa 5 bis 50 Gew.-% Benzimidazol enthalten, eignen sich besonders gut als Futterzusätze.

Beispiele für Futterzusätze, die die Benzimidazole gemäß der Erfindung in einem festen Träger dispergiert enthalten, sind:

	<u>kg</u>	<u>(lbs.)</u>
(A) 1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol	9,07	20
Kornschlempe	36,3	80
(B) 5-Isopropoxycarbonylamino-1-amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol	2,27	5
Weizenmittelmehl (wheat standard middling)	43,1	95
(C) 5-Methoxythiocarbonylamino-1-amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol	15,9	35
Weizenkleie	29,5	65
(D) 5-Benzamido-1-carboxymethylenamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol/Diäthanolamin-salz	22,7	50
Kornschlempe	22,7	50

Diese und andere Futterzusätze werden hergestellt, indem man das Imidazol gleichmäßig in den Träger einmischt.

Solche Zusätze werden dem Futter in solcher Menge zugesetzt, daß das fertige Futter das Benzimidazol in der für die Behandlung und Bekämpfung von Helminthiasis gewünschten Konzentration enthält. Die erwünschte Konzentration an Wirkstoff hängt natürlich von den oben erwähnten Faktoren sowie von dem verwendeten Benzimidazol ab. Gewöhnlich werden die Benzimidazole gemäß der Erfindung jedoch in Konzentrationen zwischen 0,5 und 2,0% in dem Futter verwendet, um die gewünschte anthelmintische Wirkung zu erzielen.

Die Benzimidazole gemäß der Erfindung sind wirksame Fungizide auf verschiedenen Anwendungsgebieten. Sie können daher nach üblichen Methoden als Fungizide zum Schutz von Pflanzen, Böden, Früchten, Saatgut, Pelzwerk, Holz, Anstrichfarben, Textilien,

Kosmetika, Leder, Tabak, Tauwerk, Papier, Papierstoff, Kunststoffen, Brennmaterialien, Gummi, Nahrungsmitteln und dgl., verwendet werden.

Die Benzimidazole können je nach der beabsichtigten Art der Anwendung in verschiedenen Präparaten, d.h. festen, einschließlich feindisperser Pulvern und Granulaten, sowie flüssigen, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Konzentraten, emulgierbaren Konzentraten, Aufschlämmungen und dgl., verwendet werden. D.h. die die Benzimidazole gemäß der Erfindung als Wirkstoffe enthaltenden fungiziden Mittel können neben diesen Wirkstoffen noch beispielsweise feindisperse trockene oder flüssige Verdünnungsmittel, Streckmittel, Füllstoffe, Conditioners und Exzipienten, einschließlich verschiedener Tone, Diatomeenerde, Talkum und dgl., oder Wasser und verschiedene organische Flüssigkeiten, wie niedrigmolekulare Alkanole, beispielsweise Äthanol oder Isopropanol, oder Kerosin, Benzol, Toluol und andere Erdöldestillationsfraktionen oder Gemische davon, enthalten. Die Menge an Wirkstoff, die in solchen Mitteln enthalten ist, hängt weitgehend von dem verwendeten Benzimidazol und der beabsichtigten Art der Anwendung ab. Im allgemeinen enthalten die Mittel zwischen etwa 1 und etwa 95% an dem aktiven Benzimidazol.

Die Benzimidazole gemäß der Erfindung können auch in Kombination miteinander oder mit anderen fungiziden Materialien zusammen verwendet werden. Beispielsweise können die oben genannten Benzimidazole mit Sorbinsäure oder ihren Salzen, Propionsäure oder ihren Salzen, Mycostatin, Natriumdiacetat, Trichomycin, Amphotercin, Griseofluvin, Undecylensäure, Chlorchinadol, 5,7-Dichlor-8-hydroxychinolin (Vioform), Natrium-o-phenylphenat, o-Phenylphenol, Biphenyl, chlorierten Phenolen, Natriumbenzoat, D hydroessigsäure und ihren Salzen oder Estern von p-Hydroxybenzoesäure, wie dem Methyl- und Propylester (Parabens) vermischt

werden, so daß bei Verwendung geeigneter Konzentrationen zusätzliche fungizide Wirkungen erzielt werden. Auch können die Benzimidazole gemäß der Erfindung natürlich zusammen mit wirksamen antibakteriellen Materialien verwendet werden, wenn die Umstände dies geeignet erscheinen lassen, so daß die Wirkungen jeder der beiden Wirkstoffe kombiniert werden, beispielsweise wenn das Mittel dort angewendet werden soll, wenn die Anwesenheit von Bakterien trotz der neben der schädlichen Wirkung von Fungi zu unerwünschten Ergebnissen führt. Eine Kombination fungizider und bakterizider Mittel ist beispielsweise bei der Herstellung germizider Seifen, Kosmetika sowie in Nahrungsmitteln, wie Bier, Käse oder Fleisch, oder bei Leder angebracht.

Es wurde auch gefunden, daß das Wachstum verschiedener Fungi behindert oder unterbunden wird, wenn man geringe Menge an den Benzimidazolen gemäß der Erfindung auf den Boden anwendet. Dabei soll unter "Boden" jedes Medium verstanden werden, das das Wachstum von Pflanzen unterstützt, und also beispielsweise Humus, Sand, Dung, Kompost, künstlich hergestellte Pflanzenwachstumslösungen und dgl. umfassen. Es wurde auch gefunden, daß die Benzimidazole gemäß der Erfindung wirksam gegen Funguserkrankungen von Pflanzen sind und entweder durch direkten Kontakt mit dem Blattwerk oder systemisch, indem man sie durch die Wurzeln einführt, verwendet werden können.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind auch gegen Bakterien und Pflanzennematoden wirksam und können in geeigneten Konzentrationen zur Hemmung oder Verhinderung des Wachstums dieser Organismen eingesetzt werden.

Als Fungizide sind die Benzimidazole gemäß der Erfindung auch zur Hemmung des Wachstums von Schimmel bei Früchten, wie Citrusfrüchten, verwendbar. Der Wirkstoff kann zu irgendeiner Zeit vor dem Verbrauch und vorzugsweise nach der Ernte ange-

wandt werden. Beispielsweise kann das Fungizid während der anfänglichen Lagerung, vor oder nach dem Transport oder während der abschließenden Lagerung vor dem Verbrauch angewandt werden. Die Benzimidazole können zu diesem Zweck in verschiedener Weise angewandt werden, und zwar entweder direkt auf die Frucht in der Form einer Emulsion, Lösung, Suspension oder dgl., oder auf den Fruchtbehälter oder das Verpackungsmaterial. Geeignete Träger für den Wirkstoff sind Wachse und andere derzeit für einen solchen Zweck bekannte Materialien.

Die beste Art der Durchführung der Erfindung ist in den folgenden Beispielen veranschaulicht.

Beispiel 1

1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Einer Suspension von 100,5 g 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol in 2 l Äthanol werden unter Rühren 700 ml 2,6m wäßriges Natriumhydroxyd zugesetzt. Der so erhaltenen Lösung werden 100 g Hydroxylamin-o-sulfonsäure in einzelnen Anteilen zugesetzt, so daß die Reaktionstemperatur zwischen 40 und 50° bleibt. Darin werden weitere 300 ml 2,6m wäßrige Natriumhydroxydlösung und 50 g Hydroxyl-o-sulfonsäure zugesetzt wie oben. Das Gemisch wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wonach der größte Teil des Äthanol abgedampft wird. Durch Zugabe von Wasser wird das Produkt gefällt, abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Äthanol wird 1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 53 bis 155°C, erhalten.

Beispiel 2

1-Amino-5-(oder 6-)-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Einer Suspension von 21,6 g 5-Isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 500 ml Äthanol wird unter Rühren eine Lösung von 20 g Natriumhydroxyd in 300 ml Wasser zuge-

setzt. Der erhaltenen Lösung werden in einzelnen Anteilen 28,8 g Hydroxylamin-o-sulfonsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach wiederum Natriumhydroxydlösung und Hydroxylamin-o-sulfonsäure wie oben zugesetzt werden. Nach Rühren für weitere 4 Stunden wird das Gemisch von 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 1-Amino-6-isopropoxy-carbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol durch Zugabe von 1,2 l Eiswasser gefällt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Isomeren werden durch fraktionierte Kristallisation getrennt. Man erhält 1-Amino-5-isopropoxy-carbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol aus Äthylacetat, F 192 bis 193°C, und 1-Amino-6-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol aus Benzol, F 199 bis 201°C).

Beispiel 3

1-Amino-5-(oder 6)-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Einer Suspension von 9,6 g 5-Benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 95 ml Dimethylsulfoxyd werden unter Rühren 50 ml 2,6n wäßriges Natriumhydroxyd und dann 7,5 g Hydroxylamin-o-sulfonsäure in einzelnen Anteilen zugesetzt, so daß die Temperatur bei etwa 60°C gehalten wird. Nach 1 Stunde werden weitere 25 ml 2,6n wäßriges Natriumhydroxyd und anschließend 4,9 g Hydroxylamin-o-sulfonsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1,2 l Eiswasser verdünnt, wobei das Produkt in der Form eines Gemisches von 1-Amino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 1-Amino-6-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol ausfällt. Die Trennung der Isomeren erfolgt durch fraktionierte Kristallisation aus einem Gemisch von 2 Teilen Methanol und 1 Teil Methylenchlorid. Man erhält 1-Amino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 193 bis 194°C, und 1-Amino-6-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 226 bis 228°C).

Beispiel 41-Amino-2-methoxycarbonylaminobenzimidazol

Einer Suspension von 19,1 g 2-Methoxycarbonylaminobenzimidazol in 200 ml Dimethylformamid werden unter Rühren 27,5 ml 50%-iges wäßriges Natriumhydroxyd und anschließend 30 g Hydroxylamin-o-sulfonsäure in einzelnen Anteilen zugesetzt, so daß die Reaktionstemperatur zwischen 40 und 50°C gehalten wird. Das Gemisch wird 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser verdünnt, um das 1-Amino-2-methoxycarbonylaminobenzimidazol auszufällen, das dann abgetrennt und mit Wasser gewaschen wird.

Beispiel 51,2-Diaminobenzimidazol

Einer Lösung von 13,3 g 2-Aminobenzimidazol und 100 ml 2,6n NaOH in 400 ml Wasser werden unter Rühren 15 g Hydroxylamin-o-sulfonsäure zugesetzt. Nach 1 Stunde werden noch einmal 100 ml 2,6n NaOH und anschließend 15 g Hydroxylamin-o-sulfonsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Äthanol wird 1,2-Diaminobenzimidazol, F 260 bis 262°C, erhalten.

Wie oben erwähnt, kann jedes der 1-Aminobenzimidazole gemäß der Erfindung, d.h. jede Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 Wasserstoff sind, durch direkte Aminierung des Stamm-1-desaminobenzimidazols nach den in den Beispielen 1 bis 5 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Das Ausgangs-1-desaminobenzimidazol kann natürlich in der 2-, 5- und 6-Stellung substituiert oder unsubstituiert sein, wie oben angegeben.

Beispiel 65-Isopropoxycarbonylamino-1-methylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Eine Lösung von 3,17 g 5-Isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 0,69 g Kaliumcarbonat und 1,42 g Methyljodid in 100 ml Aceton wird 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Man erhält 5-Isopropoxycarbonylamino-1-methylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

Beispiel 7

1-Dimethylamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Eine Suspension von 3,31 g 1-Methylamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 0,69 g Kaliumcarbonat und 1,42 g Methyljodid in 100 ml Aceton wird 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Man erhält 1-Dimethylamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

Wenn in den Beispielen 6 und 7 anstelle des Methyljodids eine äquivalente Menge an einem Benzylhalogenid, beispielsweise Benzylchlorid, verwendet wird, so erhält man 5-Isopropoxycarbonylamino-1-benzylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 1-Dibenzylamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

Beispiel 8

1-Trifluoracetylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Einer Suspension von 2,01 g 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol in 10 ml Pyridin werden 2,1 g Trifluoressigsäureanhydrid zugesetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Produkt durch Verdünnen mit Eiswasser gefällt wird. Durch Umkristallisieren von Methanol erhält man 1-Trifluoracetylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 279 bis 280°C.

Beispiel 91-Succinylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 6,6 g 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol und 3,3 g Bernsteinsäureanhydrid in 200 ml Methylenchlorid wird 3 Tage am Rückfluß gekocht. Das ausgefällte Produkt wird abgetrennt und aus einem Gemisch von Methanol und Äther umkristallisiert, wobei man reines 1-Succinylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 203 bis 204°C, erhält.

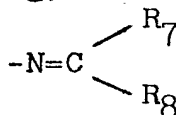
Beispiel 101-Acetylamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 3,17 g 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 0,8 g Acetylchlorid in 20 ml Pyridin wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 100 ml Eiswasser wird das 1-Acetylamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol gefällt.

Beispiel 111-Benzylidenamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 6,5 g 1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 3,50 g Benzaldehyd und 4 ml Essigsäure in 150 ml Benzol wird 3 Tage am Rückfluß gekocht, wobei das mitgerissene Wasser in einer Wasserfalle gesammelt wird. Durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Petroleumbenzin erhält man 1-Benzylidenamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 134°C.

Wenn in dem Verfahren von Beispiel 11 anstelle des Benzaldehyds und/oder des 1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols eine äquivalente Menge an irgendeinem anderen gewünschten Aldehyd und/oder eine äquivalente Menge an irgendeinem gewünschten 1-Aminobenzimidazol verwendet wird, so werden diejenigen Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen der Substituent in der 1-Stellung eine Gruppe



ist, erhalten,

wobei natürlich bei Verwendung eines niedr. Alkylaldehyds oder Benzaldehyds als Reagenz Verbindungen erhalten werden, in denen nur R_7 oder R_8 niedr. Alkyl oder Phenyl sind. Verwendbare Reagenzien und Produkte sind in der obigen Tabelle I angegeben.

Entsprechend wird, wenn anstelle des Benzaldehyds und/oder des 1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols von Beispiel 11 eine äquivalente Menge an irgendeinem gewünschten Keton und/oder eine äquivalente Menge an irgendeinem gewünschten 1-Amino-benzimidazol verwendet wird, eines derjenigen Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen R_7 und R_8 beide niedr. Alkyl oder Phenyl sind, erhalten. Beispiele für Reagenzien und Produkte sind in der obigen Tabelle II zusammengestellt.

Beispiel 12

1-Carboxymethylenamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 32 g 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 21 g Glyoxylsäure-hydrat in 650 ml Isopropanol wird 1 1/2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Produkt kristallisiert aus dem gekühlten Reaktionsgemisch, F 176°C.

Wenn in dem Verfahren von Beispiel 12 eine äquivalente Menge an 1-Amino-6-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 1-Amino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol oder 1-Amino-6-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol anstelle des 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols verwendet wird, so können 1-Carboxymethylenamino-6-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 199°C, 1-Carboxymethylenamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 170 bis 172°C, 5-Benzamido-1-carboxymethylenamino-

2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 160°C bzw. 6-Benzamido-1-carboxymethylenamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 191 bis 192°C, hergestellt werden.

Beispiel 13

1-[α -(2-Carboxyäthyl)- α -carboxy]-propylidenamino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 1,68 g 1-Amino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 0,87 g 4-Ketopimelinsäure und 2 ml Essigsäure in 55 ml Benzol wird 1 Tag am Rückfluß gekocht, wobei das mitgerissene Wasser in einer Wasserfalle aufgefangen wird. Das Produkt fällt beim Kühlen aus, F 296 bis 297°C.

Beispiel 14

1-(α - γ -Dicarboxy)-propylidenamino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

1,68 g 1-Amino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 0,73 g 2-Ketoglutarsäure und 2 ml Essigsäure werden mit 55 ml Benzol vermischt. Das Gemisch wird 24 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei das mitgerissene Wasser in einer Wasserfalle aufgefangen wird. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, und das Produkt wird abfiltriert, F 110°C.

Wenn in den Verfahren der Beispiele 12, 13 oder 14 für die dort verwendeten Ketosäuren und/oder Benzimidazole eine äquivalente Menge an irgendeiner anderen gewünschten Keto-mono- oder -dicarbonsäure und/oder eine äquivalente Menge an irgendeinem anderen gewünschten 1-Aminobenzimidazol verwendet wird, so können diejenigen Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen R₇ oder R₈ oder beide Gruppen R₇ oder R₈ Carboxy oder Carboxy-niedr.alkyl sind, hergestellt werden. Hierfür geeignete Reagenzien und die erhaltenen Produkte sind in der obigen Tabelle III angegeben. Auch können durch Verwendung eines α -Keto-niedr.alkylaldehyds

anstelle der in diesen Beispielen verwendeten Ketosäure diejenigen Benzimidazole gemäß der Erfindung, in denen R₇ und R niedr.Alkanoyl ist, erhalten werden. Beispiele und Reagenzien und Produkte sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Beispiel 15

1,5-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

10 g 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol werden unter Rühren zu 20 ml konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Eis verdünnt und mit Ammoniak versetzt, wobei das Produkt, F 200 bis 202°C, erhalten wird.

Beispiel 16

1,5-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Eine Suspension von 71 g 1-Amino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 600 ml konzentrierter Salzsäure und 400 ml Wasser wird 7 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird gekühlt; das Hydrochlorid wird abfiltriert, in Wasser suspendiert und mit Ammoniak versetzt, wobei das Produkt, F 200 bis 202°C, erhalten wird.

Beispiel 17

1,6-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Das Verfahren von Beispiel 15 wird unter Verwendung von 1-Amino-6-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol anstelle des 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols wiederholt, wobei das 1,6-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 230 bis 234°C, erhalten wird.

Beispiel 18

1,6-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Wenn in dem Verfahren von Beispiel 16 1-Amino-6-benzamido-(4'-thiazolyl)-benzimidazol anstelle des 1-Amino-5-benzamido-2-

(4'-thiazolyl)-benzimidazols verwendet und das Gemisch 18 Stunden am Rückfluß gekocht wird, so erhält man 1,6-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 230 bis 234°C.

Beispiel 19

1-Amino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Eine Lösung von 3,87 g Methoxythiocarbonylchlorid in 70 ml Dichlormethan wird tropfenweise unter Rühren einer Suspension von 7,93 g 1,5-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 250 ml Dichlormethan zugesetzt. Die Lösung wird noch 1 1/4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das unlösliche Hydrochlorid des 1,5-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols wird abfiltriert, und das Produkt wird durch Eindampfen des Filtrats erhalten. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man 1-Amino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 200 bis 201°C.

Beispiel 20

1-Amino-6-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Nach dem Verfahren von Beispiel 19, jedoch unter Verwendung von 1,6-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol anstelle des 1,5-Isomer erhält man 1-Amino-6-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

Beispiel 21

1-Amino-5-phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Nach dem Verfahren von Beispiel 19, jedoch unter Verwendung von 1,617 g 1,5-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 1,21 g Phenylthiocarbonylchlorid statt des Methylthiocarbonylchlorids erhält man durch Umkristallisieren aus Dichlormethan das 1-Amino-5-phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, F 174 bis 175°C.

Beispiel 221-Amino-5-Phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

0,86 g Phenoxythiocarbonylchlorid werden tropfenweise unter Rühren einer Lösung von 1,15 g 1,5-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 15 ml Pyridin zugesetzt. Nach 1 Stunde wird die Lösung mit Eiswasser verdünnt. Das Produkt wird abfiltriert und aus Dichlormethan umkristallisiert, F 174 bis 175°C.

Beispiel 231-Amino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Eine Lösung von 3,6 g 1-Amino-5-phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 20 mg Natriummethoxyd in 300 ml Methanol wird 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Produkt wird durch Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol erhalten, F 200 bis 201°C.

Beispiel 241-Amino-6-phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Nach dem Verfahren von Beispiel 21 oder 22 wird unter Verwendung des 1,6-Diamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols anstelle des 1,5-Diaminoisomer das 1-Amino-6-phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)benzimidazol erhalten.

Beispiel 251-Amino-5-cyclobutylenthioureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 100 mg 1-Amino-5-phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 102 mg Pyrrolidin in 9 ml Acetonitril wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Eine geringe Menge Feststoff wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand wird mit Äther verrieben. Man erhält das Produkt, F 209 bis 210°C.

Beispiel 261-Amino-6-cyclobutylenthioureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Nach dem Verfahren von Beispiel 25, jedoch unter Verwendung von

1-Amino-6-phenoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol anstelle des 1-Amino-5-phenoxythiocarbonylaminoisomer erhält man das 1-Amino-6-cyclobutylenthionureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

Beispiel 27

1-Carboxymethylenamino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 1,14 g 1-Amino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol und 0,666 g Glyoxylsäurehydrat in 25 ml Äthanol wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Durch Zugabe von Äther wird das Produkt gefällt, F 195 bis 197°C.

Wenn als Ausgangsbenzimidazol im Verfahren von Beispiel 27 1-Amino-6-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 1-Amino-5-cyclobutylenthionureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol oder 1-Amino-6-cyclobutylenthionureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol verwendet wird, so erhält man 1-Carboxymethylenamino-6-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 1-Carboxymethylenamino-5-cyclobutylenthionureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol (F 172 bis 174°C) bzw. 1-Carboxymethylenamino-6-cyclobutylenthionureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

Beispiel 28

1-Carboxymethylenamino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-diäthanolaminsalz

Einer Suspension von 6,4 g 1-Carboxymethylenamino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 50 ml Methanol werden 19,6 ml einer Lösung, die 2,10 g Diäthanolamin, mit Methanol auf 20 ml aufgefüllt, enthält, zugesetzt. Nachdem eine klare Lösung erhalten ist, wird das Produkt durch Zugabe von 100 ml Isopropanol gefällt, F 146 bis 147°C (Zers.).

Beispiel 29

1-Carboxymethylenamino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-triäthanolaminsalz

Nach dem Verfahren von Beispiel 28, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge an Triäthanolamin anstelle des Diäthanolamins erhält man das Triäthanolaminsalz des 1-Carboxymethylenamino-5-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols, F 60°C (Zers.).

Beispiel 30

1-Carboxymethylenamino-5-Isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-diäthanolaminsalz

Einer Lösung von 4,05 g Diäthanolamin in 85 ml Methanol werden 12 g 1-Carboxymethylenamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol zugesetzt. Nachdem eine Lösung erhalten ist, wird das Salz durch Zugabe von Äther gefällt, F 136°C.

Nach dem Verfahren von Beispiel 30, jedoch unter Verwendung von 1-Carboxymethylenamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol, 1-Carboxymethylenamino-5-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol oder 1-Carboxymethylenamino-6-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol anstelle des 1-Carboxymethylenamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols erhält man das Diäthanolaminsalz des 1-Carboxymethylenamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols, F 140 bis 141°C, das Diäthanolaminsalz des 1-Carboxymethylenamino-5-Benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols, F 173°C, bzw. das Diäthanolaminsalz des 1-Carboxymethylenamino-6-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazols, F 220 bis 222°C.

Beispiel 31

1-Carboxymethylenamino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-natriumsalz

Einer Lösung von 3,73 g 1-Carboxymethylenamino-5-isopropoxy-

carbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 20 ml Methanol wird eine Lösung von 0,54 g Natriummethoxyd in 10 ml Methanol zugesetzt. Nachdem eine Lösung gebildet ist, wird das Salz durch Zugabe von Äther gefällt.

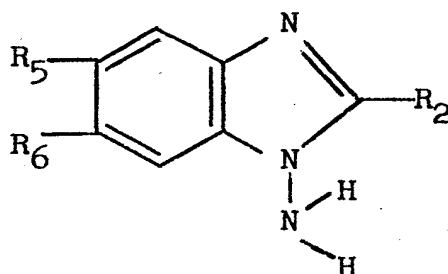
Beispiel 32

1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-hydrochlorid

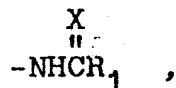
Einer Suspension von 3,20 g 1-Amino-5-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol in 20 ml Methanol wird ein Gemisch von 10 ml 1n Salzsäure in 10 ml Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, und das Salz wird durch Zugabe von Äther gefällt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



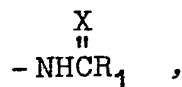
in der R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, eine heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatome oder die Gruppe



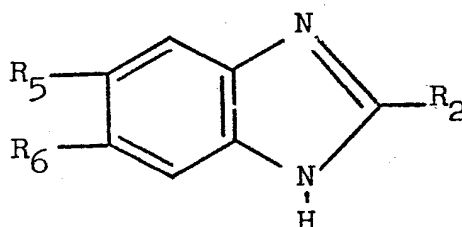
in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr.-alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder eine heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoff- und/oder Sauerstoff und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr.-Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio,

Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr.alkylamino oder die Gruppe

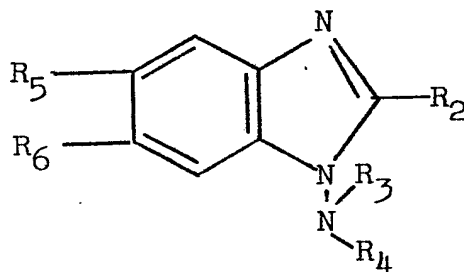


in der R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, ist, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens R_5 und R_6 Wasserstoff ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in Gegenwart einer Base mit einem Armierungsmittel umgesetzt.

2. Verfahren zur Herstellung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



in der

R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen oder die Gruppe



in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder eine heterocaromatische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen als Heteroatomen ist, und X Sauerstoff oder Schwefel ist;

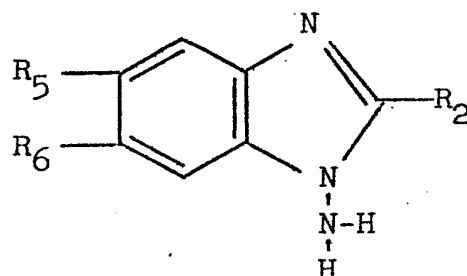
R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr. Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino oder die Gruppe



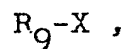
in der R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, ist, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens eines von ihnen Wasserstoff ist, und

R_3 und R_4 Wasserstoff, niedr. Alkyl oder Benzyl sind,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

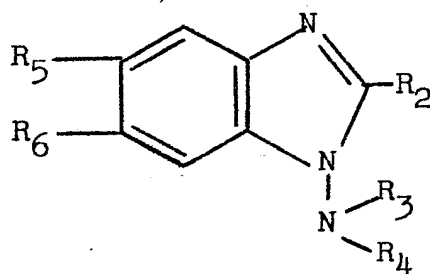


mit einer Verbindung der Formel



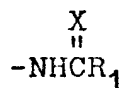
in der R_9 niedr. Alkyl oder Benzyl und X Halogen ist,
in Gegenwart einer Base umgesetzt.

3. Verfahren zur Herstellung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



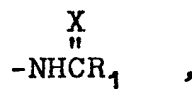
in der

R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit
1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als
Heteroatomen oder die Gruppe



in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen ist und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

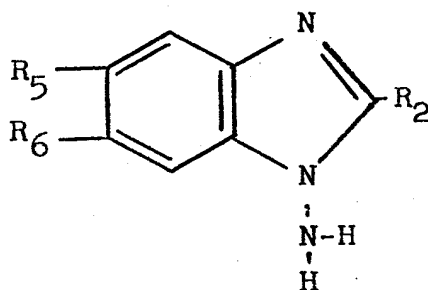
R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr. Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino oder die Gruppe



in der R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens R_5 und/oder R_6 Wasserstoff ist, und

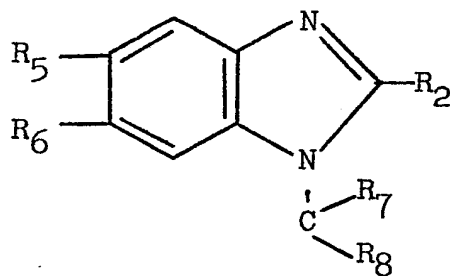
R_3 und R_4 Wasserstoff, niedr. Alkanoyl oder Carboxy-niedr.-alkanoyl sind, mit der Maßgabe, daß nur einer der Reste R_3 oder R_4 niedr. Alkanoyl oder Carboxy-niedr. alkanoyl ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



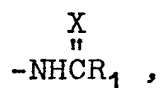
mit einem niedr. Alkanoylhalogenid oder einem niedr. Alkanoyl-anhydrid umgesetzt.

4. Verfahren zur Herstellung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



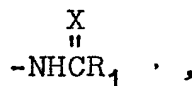
in der

R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen oder die Gruppe



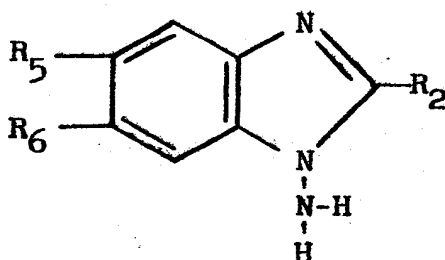
in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen ist, und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr. Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino oder die Gruppe



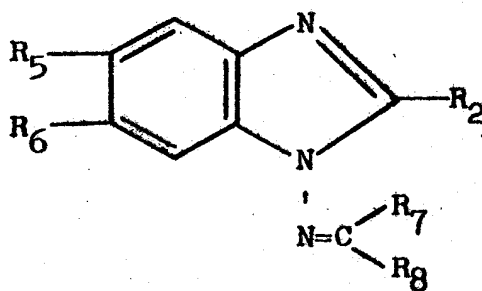
in der R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens eines von ihnen Wasserstoff ist, und

R_7 und R_8 Wasserstoff, niedr. Alkyl oder Phenyl sind, mit der Maßgabe, daß nur R_7 oder R_8 Wasserstoff ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



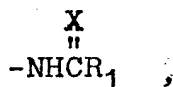
mit einem niedr. Alkylaldehyd oder einem niedr. Alkanon umgesetzt.

5. Verfahren zur Herstellung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



in der

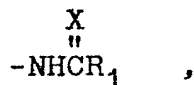
R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen als Heteroatomen oder die Gruppe



in der

R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr. Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino oder die Gruppe

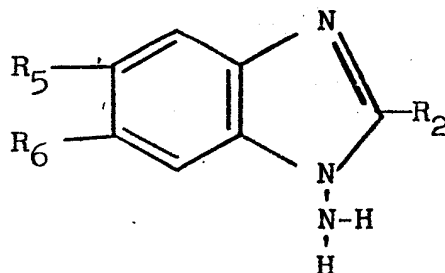


in der

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens R_5 oder R_6 Wasserstoff ist, und

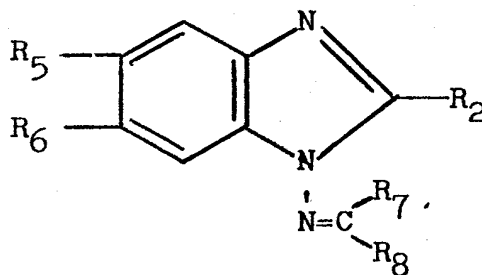
R_7 und R_8 Wasserstoff, niedr. Alkyl, Carboxy, Carboxy-niedr.-alkyl sind, mit der Maßgabe, daß nur R_7 oder R_8 Wasserstoff oder niedr. Alkyl ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Keto-mono- oder -dicarboxyl-niedr.alkansäure umgesetzt.

6. Verfahren zur Herstellung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



in der

R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefel-
atomen als Heteroatomen oder die Gruppe

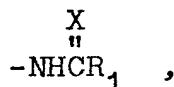


in der

R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-

niedr.alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr.Alkylamino, Di-niedr.alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr.Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr.Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr.Alkylamino, Di-niedr.alkylamino oder die Gruppe

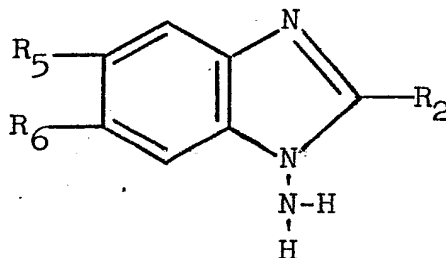


in der

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens R_5 oder R_6 Wasserstoff ist, und

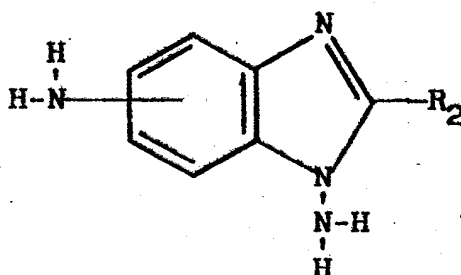
R_7 und R_8 Wasserstoff oder niedr.Alkanoyl sind, mit der Maßgabe, daß nur R_7 oder R_8 Wasserstoff oder niedr.Alkanoyl ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem α -Keto-niedr.alkylaldehyd umgesetzt.

7. Verfahren zur Herstellung eines 1,5-(6-)-Diaminobenzimidazols der allgemeinen Formel



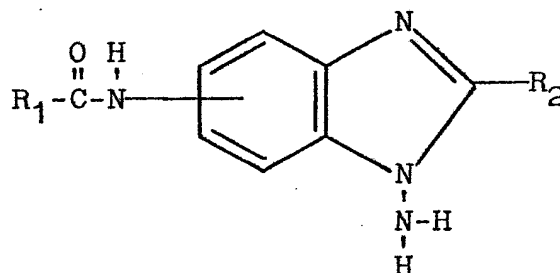
in der

R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen oder die Gruppe



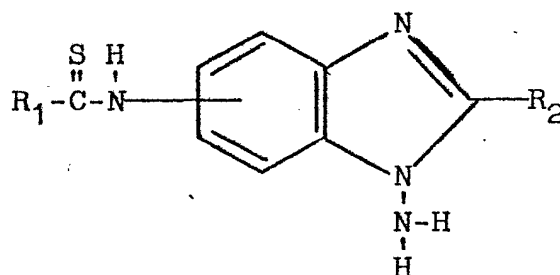
in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen ist und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1-Amino-5-(6-)-carbonylaminobenzimidazol der allgemeinen Formel



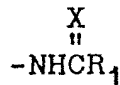
in der R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, mit konzentrierter Mineralsäure umgesetzt.

8. Verfahren zur Herstellung eines 1-Amino-5-(6-)-thiocarbonylaminobenzimidazols der allgemeinen Formel



in der

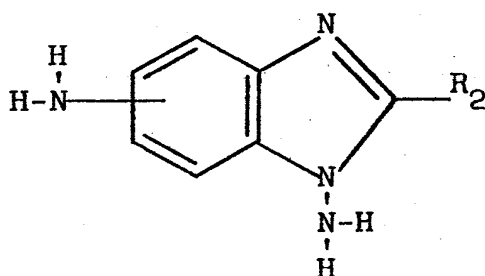
R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen oder die Gruppe



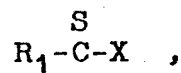
ist,

R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1,5-(6)-Diaminobenzimidazol der allgemeinen Formel

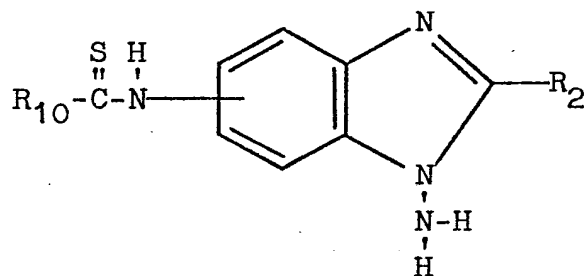


mit einem Thiocarbonylhalogenid der Formel



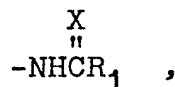
in der R_1 die oben angegebene Bedeutung hat und X Halogen ist, umgesetzt.

9. Verfahren zur Herstellung eines 1-Amino-5-(6)-thiocarbonylaminobenzimidazols der allgemeinen Formel



in der

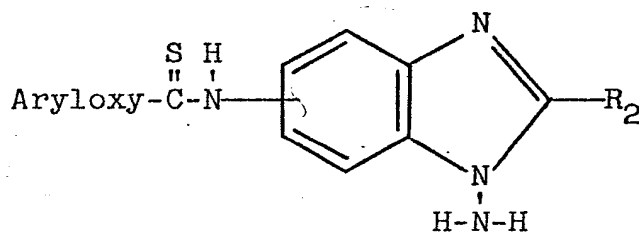
R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen oder die Gruppe



in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist, und

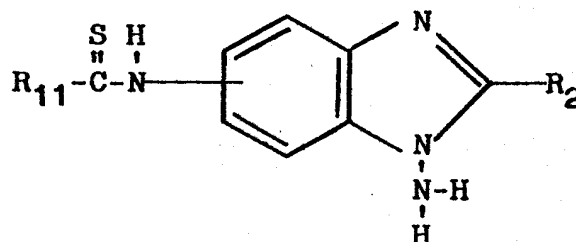
R_{10} niedr. Alkoxy oder Cyclo-niedr. alkoxy ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1-Amino-5-(6)-aryloxy-thiocarbonylaminobenzimidazol der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der Formel $R_{10}OH$, in der R_{10} niedr. Alkyl oder Cyclo-niedr. alkyl ist, umgesetzt.

10. Verfahren zur Herstellung eines 1-Amino-5-(6)-thiocarbonylaminobenzimidazols der allgemeinen Formel



in der

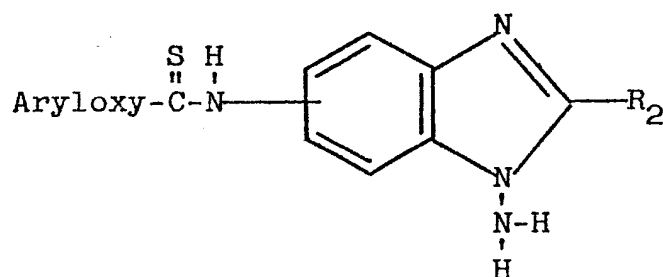
R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen oder die Gruppe



in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder ein heteroaromatischer Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist, und

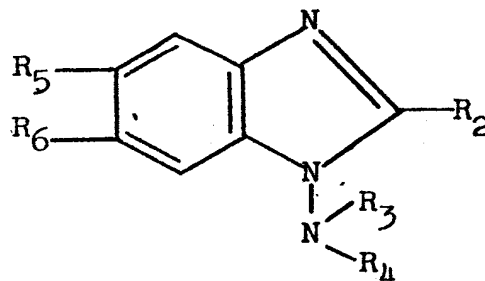
R_{11} Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino oder Piperazino ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1-Amino-5-(6)-aryloxythiocarbonylaminobenzimidazol der allgemeinen Formel



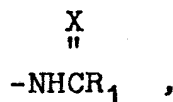
mit Ammoniak, einem Mono- oder Di-niedr.alkylamin, Anilin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder Piperazin umgesetzt.

11. Benzimidazole der allgemeinen Formel



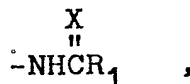
in der

R_2 Aryl, Orthohalogenaryl, eine heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen als Heteroatome oder die Gruppe



in der R_1 niedr.Alkyl, niedr.Alkoxy, Cyclo-niedr.alkyl, Cyclo-niedr.alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino, niedr.Alkylamino, Di-niedr.-alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder eine heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoff- und/oder Sauerstoff und/oder Schwefelatomen als Heteroatomen und X Sauerstoff oder Schwefel ist,

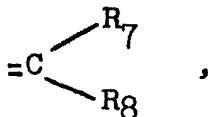
R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr.Alkyl, niedr.Alkoxy, niedr.-Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr.Alkylamino, Di-niedr.alkylamino oder die Gruppe



in der R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, ist, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind,

wenigstens R_5 oder R_6 Wasserstoff ist,

und R_3 und R_4 Wasserstoff, niedr. Alkyl, niedr. Alkanoyl, Carboxy-niedr. alkanoyl oder Benzyl sind, mit der Maßgabe, daß nur eine der Gruppen R_3 und R_4 niedr. Alkanoyl oder Carboxy-niedr. alkanoyl ist, und R_3 und R_4 zusammen die Gruppe

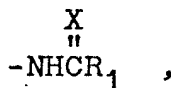


in der R_7 und R_8 Wasserstoff, niedr. Alkyl, Phenyl, Carboxy, Carboxy-niedr. alkyl oder niedr. Alkanoyl sind, mit der Maßgabe, daß nur R_7 oder R_8 Wasserstoff oder niedr. Alkanoyl ist,

und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze und die pharmazeutisch annehmbaren Alkali-, Erdalkali- und Aminsalze dieser Verbindungen, wenn eine der Gruppen R_7 und R_8 oder beide Gruppen Carboxygruppen sind.

12. Verbindung nach Anspruch 11, in der

R_2 Phenyl, Naphthyl, Orthohalogenphenyl, Orthohalogennaphthyl, Thienyl, Furyl, Pyrrol, Pyridyl, Cumarinyl, Thiocumarinyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Thiadiazolyl oder die Gruppe



in der R_1 niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, Cyclo-niedr. alkyl, Cyclo-niedr. alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Naphthyloxy, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino, Anilino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, Thienyl,

Furyl, Pyrrol, Pyridyl, Cumarinyl, Thiocumarinyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl oder Thiadiazolyl ist, ist, und X Sauerstoff oder Schwefel ist, und

R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, niedr. Alkoxy, niedr. Alkylthio, Phenyl, Halogenphenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, niedr. Alkylamino, Di-niedr. alkylamino oder die Gruppe



in der R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R_5 und R_6 keine Halogenatome sind, wenigstens R_5 oder R_6 Wasserstoff ist.

13. Verbindung nach Anspruch 12, in der

R_2 Thienyl, Furyl, Pyrrol, Pyridyl, Cumarinyl, Thiocumarinyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl oder Thiadiazolyl ist und

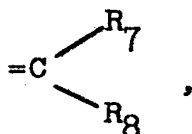
R_5 und R_6 Wasserstoff oder die Gruppe



sind.

14. Verbindung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 Thiazolyl und R_1 niedr. Alkoxy, Phenyl, p-Fluorphenyl oder Pyrrolidino ist.

15. Verbindung nach Anspruch 14, in der R_3 und R_4 Wasserstoff oder die Gruppe



in der R₇ und R₈ Wasserstoff oder Carboxy sind, sind.

16. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
17. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5-(6)-methoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazo.
18. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5(6)-äthoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
19. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5-(6)-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
20. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5-(6)-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
21. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5-(6)-p-fluorbenzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
22. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5-(6)-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
23. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5-(6)-phenylthiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
24. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Amino-5-(6)-cyclobutylen-thioureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
25. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-

2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

26. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
27. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-isopropoxycarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-diäthanolaminsalz.
28. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-benzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
29. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-p-fluorbenzamido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
30. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-phenylthiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
31. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.
32. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-diäthanolaminsalz.
33. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-methoxythiocarbonylamino-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol-triäthanolaminsalz.
34. Verbindung nach Anspruch 15, nämlich 1-Carboxymethylenamino-5-(6)-cyclobutylenthioureido-2-(4'-thiazolyl)-benzimidazol.

35. Anthelmintisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine anthelmintisch wirksame Menge an einem Benzimidazol gemäß Anspruch 11 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.
36. Fungizides Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine fungizid wirksame Menge an einem Benzimidazol gemäß Anspruch 11 und einen inerten Träger enthält.
-